

Rec'd PCT/PTO

04 MAR 2005

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E

PCT/FR 03 / 02643

BEST AVAILABLE COPY  
BEST AVAILABLE COPY



REC'D 21 NOV 2003

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE  
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • 8 / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE <b>21 MARS 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0303472</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>21 MARS 2003</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  Monsieur Patrice MONAIN SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174 Avenue de France 75013 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL0139			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> Cochez l'une des 4 cases suivantes			
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  UTILISATION DE DERIVES DE TITANE ET DE FLUOR POUR LA PROTECTION CONTRE LA COLORATION DES MATERIAUX A BASE D'APATITE, PROCEDE DE PROTECTION CONTRE LA COLORATION DES MATERIAUX A BASE D'APATITE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		<input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/>	
Domicile ou siège	Rue	174 Avenue de France	
	Code postal et ville	75013 PARIS	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 41 24 12 55 N° de télécopie (facultatif) 01 41 24 12 66	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page


**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU <b>21 MARS 2003</b> <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0303472</b>		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 210502
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
	Pays		
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes			
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Monsieur Patrice MONATIN P.G. 11542		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> MME BLANCANEUX	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Utilisation de dérivés de titane et de fluor pour la protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite, procédé de protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite.

- 5 L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés de titane et de fluor pour la protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite, notamment les colorations extrinsèques, ainsi qu'à un procédé de protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite.
- 10 Dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme « matériaux à base d'apatite » les hydroxyapatites naturelles, notamment les dents, et plus particulièrement l'émail dentaire et la dentine, ainsi que les céramiques artificielles à base de phosphate de calcium destinées à des applications médicales, notamment implants dentaires, dispositifs parodontaux.
- 15 La partie visible de la dent a une couleur naturelle qui évolue avec le temps. Cette couleur dépend notamment de la blancheur et de la transparence de l'émail dentaire, ainsi que de la couleur de la dentine sous-jacente.
- 20 L'émail et la dentine sont généralement d'autant plus blancs que leur constituant principal, l'hydroxyapatite, est peu minéralisée. Ainsi, en l'absence d'anomalie, la dent est alors d'une couleur blanc-ivoire. Toutefois, différents phénomènes interviennent au cours du temps et ont une influence sur la couleur des dents.
- 25 Ainsi, il est connu que la minéralisation de l'émail et de la dentine augmente tout au long de la vie de la dent, la rendant moins blanche et moins transparente.
- L'émail est également soumis à l'érosion par des substances acides et par la carie dentaire; à l'usure et à l'abrasion mécanique. Ces facteurs contribuent à diminuer sa
- 30 brillance.
- Enfin, des colorations extrinsèques peuvent modifier la couleur de la dent. Par exemple, certains aliments comme le café, le thé, les myrtilles contiennent des pigments colorés qui peuvent se fixer à la surface des dents et altérer leur teinte.
- 35 D'autres substances comme les goudrons contenus dans les cigarettes ou certains

traitements médicamenteux peuvent agir de la même façon et modifier la couleur des dents.

5 Le document WO 0105797 décrit des dérivés de titane ainsi que leur utilisation dans des compositions à usage buccal, en tant qu'agent de protection contre la carie dentaire. Il est décrit dans ce document que les dérivés de titane forment une couche protectrice à la surface de la dent, sous la forme d'un glaci.

10 L'invention a pour but une nouvelle utilisation de composés dérivés de titane et de fluor, pour protéger les matériaux à base d'apatite contre les colorations, notamment extrinsèques.

Un premier objet de l'invention concerne donc une telle utilisation.

15 Un autre objet de l'invention concerne un procédé de protection des matériaux à base d'apatite contre les colorations.

L'invention consiste donc en l'utilisation d'au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :

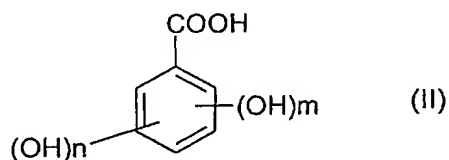
20 
$$\text{TiF}_x\text{R}_y \quad (\text{I})$$

dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou  $\text{NH}_4$ , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

25



30 dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2, en tant qu'agent anti-coloration des matériaux à base d'apatite dans une composition à usage buccal.

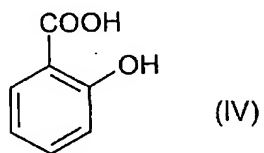
---

La composition à usage buccal définie ci-dessus possède à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

35

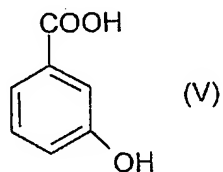
Des ligands L utilisables sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :

5



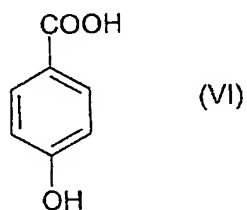
, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :

10



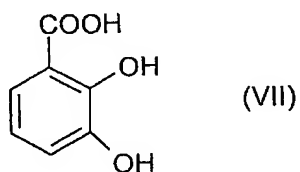
15 , l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :

20



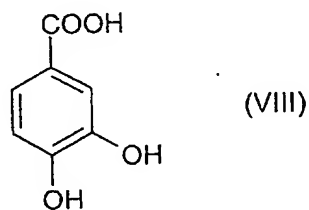
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :

25



30 , l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :

35



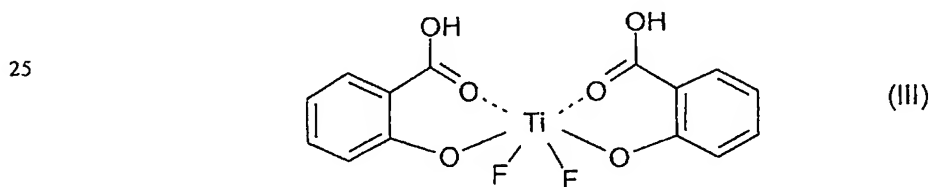
Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple pour la purification ou l'isolement des composés, font également partie de l'invention.

Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvates, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvates font également partie de l'invention.

Un premier exemple de composé dérivé de titane et de fluor utilisable dans l'invention, obtenu en utilisant comme ligand L de l'acide hydroxy-2-benzoïque, est le composé représenté par la formule (III) ci-après :



Un autre exemple de dérivé de titane et de fluor utilisable dans l'invention dans lequel R représente un composé minéral est l'hexafluorotitanate de potassium de formule  $K_2TiF_6$ .

D'autres exemples de composés utilisables dans le cadre de l'invention sont le tétrafluorure de titane de formule  $\text{TiF}_4$ , l'hexafluorotitanate de sodium de formule  $\text{Na}_2\text{TiF}_6$  et l'hexafluorotitanate d'ammonium de formule  $(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$ .

- 5 Les composés utilisables dans le cadre de l'invention, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.
- 10 Les dérivés de titane et de fluor dans lesquels R représente un ligand L de formule (II) ci-dessus peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le document WO 0105797.

- 15 Les compositions à usage buccal utilisables dans l'invention ont une teneur en titane variant d'environ 10 à environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.

- 20 Selon une forme d'exécution, les compositions à usage buccal utilisables dans l'invention comprennent de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium, le monofluorophosphate de sodium.

- 25 Ce composé fluoré supplémentaire est présent dans les compositions en une quantité variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 100 à environ 500 ppm.

- 30 Les compositions à usage buccal utilisables dans l'invention possèdent, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 5 et environ 1, selon le mode d'administration de la composition. La mise en solution des compositions est réalisée de préférence en milieu aqueux, mais peut également être réalisée, en fonction notamment du dérivé de titane et de fluor utilisé, dans un solvant organique tel que l'éthanol.



Les compositions à usage buccal utilisables dans l'invention peuvent se présenter sous différentes formes usuelles pour l'administration en situation clinique (voie topique) ou pour la préparation d'apatites artificielles.

- 5 En administration par voie topique, les compositions à usage buccal utilisables dans l'invention peuvent se présenter sous la forme, dans le cas d'une application buccale, d'un dentifrice, d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel dentaire, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.

10

Toutes ces formes en elles-mêmes sont bien connues de l'homme du métier. Outre les composés dérivés de titane, associés ou non à un sel de fluor, les formes mentionnées ci-dessus peuvent comprendre des excipients ou ingrédients conventionnels pour chacune de ces formes.

- 15 Par exemple, les formes pour application buccale peuvent contenir des tensio-actifs anioniques, amphotères, zwitterioniques, cationiques ou non-ioniques. Elles peuvent encore comprendre des agents épaississants, des agents de cohésion, des agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, des agents conservateurs, des colorants, des agents blanchissants, des agents aromatisants ou de sapidité, des  
20 huiles essentielles de plante, des agents plastifiants, des agents peptisants, des agents anti-tartre, des agents inhibiteurs de la production de composés volatiles soufrés tels les sels et complexes de zinc, des cicatrisants, des agents anti-saignements, des agents de polissage, des agents anti-plaque dentaire tels que la chlorhexidine, l'héxétidine, le chlorure de cétylpyridinium, le triclosan et/ou des  
25 enzymes comme la dextranase, la mutanase, les lysozymes, la lactoferrine ou les peroxydases.

- Généralement, la composition à usage buccal utilisable dans l'invention administrée par voie topique comprend des composés dérivés de titane en une quantité telle  
30 que sa teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,1% en poids par rapport au poids total de ladite préparation.

- 
- Un exemple de composition à usage buccal utilisable dans l'invention, sous la forme  
35 d'une poudre à diluer extemporanément pour la préparation d'une solution anti-

coloration des apatites artificielles, comprend les éléments suivants, exprimés en pourcentages en poids par rapport au poids total de la préparation :

- composé de formule III 100%

5

On obtient à partir d'un sachet de 750 mg de la composition ci-dessus, mis en solution dans 100 ml d'eau purifiée, une solution de pH 3 environ et contenant 1000 ppm de titane.

- 10 Lorsqu'elle est administrée par voie topique, le pH de la composition à l'état solubilisé est inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 5 et environ 2.

La plupart des composés dérivés de titane et de fluor utilisables dans l'invention, par exemple le composé de formule (III), sont acides en solution aqueuse.

- 15 Dans certains cas, il est cependant nécessaire d'ajuster le pH de la composition, pour qu'il soit inférieur ou égal à 6. Dans d'autres cas, il peut être également nécessaire d'augmenter le pH, lorsque la composition présente à l'état solubilisé un caractère acide trop fort.

20

Le pH peut être ajusté, en fonction de l'acidité relative des dérivés de titane et de fluor utilisés, par des agents acides ou alcalins supplémentaires, selon le cas. De tels agents sont connus en eux-mêmes pour cette utilisation dans des compositions destinées à être administrées à l'homme.

- 25 Par exemple, des agents acides utilisables sont notamment l'acide citrique, l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique et des agents alcalins utilisables sont notamment l'hydroxyde de sodium, la monoéthanolamine, la diéthanolamine, la triéthanolamine.

- 30 L'invention a également pour objet un procédé de protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite.

Le procédé de l'invention se caractérise en ce qu'il comprend l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de

titane et de fluor telle que définie dans ce qui précède, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

- 5 Selon le procédé de l'invention, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant peut être réalisée. De préférence, cette étape de traitement est réalisée en utilisant un agent acide ou déminéralisant tel que l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.
- 10 Selon une variante d'exécution du procédé de l'invention, la composition appliquée sur le matériau à base d'apatite comprend un dérivé de titane et de fluor tel que défini dans ce qui précède, et comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment sous forme de sel, tel que défini dans ce qui précède.
- 15 Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer l'invention.

#### Exemple 1

- 20 Pour étudier les effets de composés dérivés de titane et de fluor sur les colorations extrinsèques des dents, on a préparé la composition suivante:
- solution aqueuse du composé de formule III à 0,2 % (correspondant à 0,036% de titane)
- La solution est utilisée en application locale, à un pH environ 4,6.

#### 25 Effet *in vitro* sur les précurseurs de la coloration

On utilise, comme modèle de coloration un précurseur à base de lysine en présence d'un sucre réducteur, qui produit par réaction des mélanoides de couleur brune.

- 30 Une solution aqueuse contenant 100 mM de lysine et 100 mM de sucre réducteur est préparée. La solution aqueuse du composé de formule III préparée ci-dessus est mélangée (mélange 50/50 v/v) avec la solution de lysine et de sucre réducteur, équilibrée à 60°C pendant 3 jours, puis diluée (1/1 v/v) soit dans l'eau (solution 1), soit dans de la salive artificielle (solution 2). Des mélanges témoins dans lesquels la solution du composé de formule III est remplacée par de l'eau sont également
- 35 préparés de la même façon (solutions 3 et 4, respectivement). L'apparition du

chromophore mélanéoïde dans le mélange est mesurée par spectrophotométrie pendant 15 jours.

Les résultats obtenus sont indiqués sur la figure 1.

5 L'absorbance est mesurée à 500 nm. Il apparaît que, *in vitro*, la solution contenant le dérivé de titane et de fluor inhibe la formation de chromophore mélanéoïde coloré à partir de lysine et de sucre réducteur.

Des résultats analogues sont obtenus lorsque l'on utilise du fer ou de l'étain en présence d'une source d'ion sulfures en tant que précurseurs de coloration.

10

### Exemple 2

#### Protection de la dent *ex vivo* contre la coloration

- 15 Pour évaluer les effets du traitement par application locale, des dents humaines fraîchement extraites sont mises en contact avec la même solution que dans l'exemple 1. Une fenêtre expérimentale est définie sur chaque dent et la zone restante est masquée sous de la cire. Les dents sont ensuite exposées au traitement avec la même solution que dans l'exemple 1.
- 20 Après rinçage, la cire est retirée et les dents sont immergées dans une solution aqueuse contenant de la lysine et un sucre réducteur, selon le modèle décrit dans l'exemple 1, à 60°C pendant 2 jours.

25 Les résultats montrent que les parties des dents traitées avec la solution contenant le dérivé de titane et de fluor n'ont pas subi de coloration significative, alors que les zones non traitées sont fortement colorées de brun.

La protection conférée par le dérivé de titane et de fluor dans les conditions décrites est ainsi mise en évidence directement sur la dent.

Revendications

1. Utilisation d'au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :

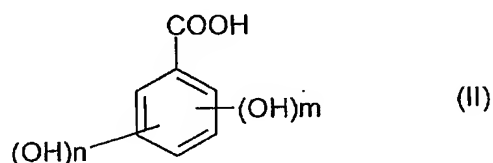


dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou  $\text{NH}_4$ , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

10



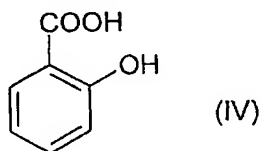
15 dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2; en tant qu'agent anti-coloration des matériaux à base d'apatite dans une composition à usage buccal.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition possède, à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal

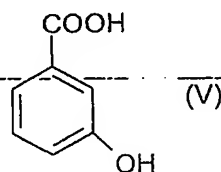
20

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les ligands L sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :

25

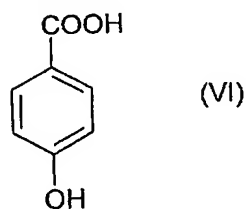


30 , l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :

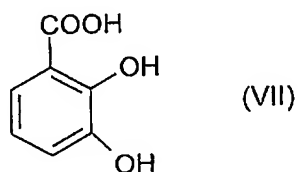


35

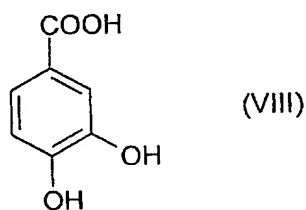
, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :



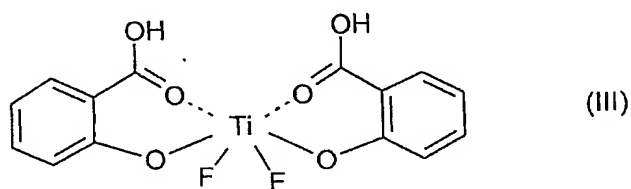
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :



, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :



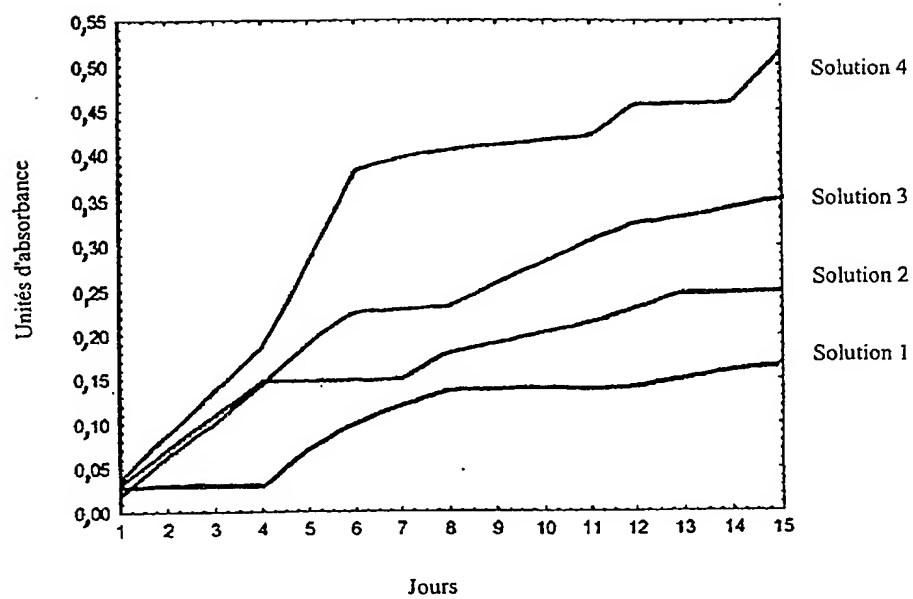
4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé dérivé de titane et de fluor est le composé représenté par la formule suivante (III) :



5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de titane et de fluor est notamment le tétrafluorure de titane de formule  $\text{TiF}_4$ , l'hexafluorotitanate de potassium de formule  $\text{K}_2\text{TiF}_6$ , l'hexafluorotitanate de sodium de formule  $\text{Na}_2\text{TiF}_6$ , l'hexafluorotitanate d'ammonium de formule  $(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$ .

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition possède une teneur en titane variant d'environ 10 à environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.
- 5 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition comprend, pour une administration topique, un composé dérivé de titane et de fluor en une quantité telle que la teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,1% en poids  
10 par rapport au poids total de ladite composition.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium ou le monofluorophosphate de  
15 sodium, en une quantité variant d'environ 50 ppm à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 100 ppm à environ 500 ppm.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition est administrée par voie topique sous forme d'un dentifrice,  
20 d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.
10. Procédé de protection des matériaux à base d'apatite contre la coloration, comprenant l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une  
25 composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que, préalablement à  
30 l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant est réalisée.
- 12: ---Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le composé acide-----  
ou déminéralisant est notamment l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide  
35 phosphorique, l'acide tartrique.

Figure 1





reçue le 14/05/03



**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI

N° 11235\*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		SSL0139 FR
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		03 634 72
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
UTILISATION DE DERIVES DE TITANE ET DE FLUOR POUR LA PROTECTION CONTRE LA COLORATION DES MATERIAUX A BASE D'APATITE, PROCEDE DE PROTECTION CONTRE LA COLORATION DES MATERIAUX A BASE D'APATITE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
SANOFI-SYNTHELABO		
174, avenue de France		
75013 Paris		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	CAZOR
	Prénoms	Jean-Louis
Adresse	Rue	56 Rue Saint-Antoine
	Code postal et ville	75014 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	GROOTVELD
	Prénoms	Martin
Adresse	Rue	70 Clarendon Way St. Pauls Cray
	Code postal et ville	ORPINGTON, Kent BR5 2PF, Royaume-Uni
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	LHUISSET
	Prénoms	François
Adresse	Rue	8/10 Avenue Gallieni
	Code postal et ville	91250 GENTILLY
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
21 mars 2003		
Monsieur Patrice MONAÏN P.G. 11542		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

reçue le 14/05/03



**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 6 W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		SSL0139 FR
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0303022
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
UTILISATION DE DERIVES DE TITANE ET DE FLUOR POUR LA PROTECTION CONTRE LA COLORATION DES MATERIAUX A BASE D'APATITE, PROCEDE DE PROTECTION CONTRE LA COLORATION DES MATERIAUX A BASE D'APATITE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
SANOFI-SYNTHELABO		
174, avenue de France		
75013 Paris		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	ROBINEAU
	Prénoms	Pascale
Adresse	Rue	271 bis Rue de Paris
	Code postal et ville	9111201 PALAISEAU
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	SILWOOD
	Prénoms	Christopher
Adresse	Rue	3 Landseer Road Bush Hill Park
	Code postal et ville	ENFIELD, Middlesex EN1 1DP, Royaume-Uni
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	SOFEIR
	Prénoms	Maurice
Adresse	Rue	38 Rue de Turin
	Code postal et ville	75018 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
21 mars 2003		
Monsieur Patrice MONAIN P.G. 11542		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant:

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**